

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS ✓
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Problem Image Mailbox.**

⑤

Int. Cl. 2:

A 61 K 9/00

⑫ **BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND**

A 61 F 1/00

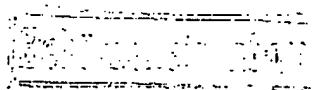
A 61 K 5/06

A 61 L 15/01

DEUTSCHES



PATENTAMT



DE 29 17 037 R 1

⑪

Auslegeschrift 29 17 037

⑫

Aktenzeichen: P 29 17 037.4-41

⑬

Anmeldetag: 27. 4. 79

⑭

Offenlegungstag: —

⑮

Bekanntmachungstag: 17. 4. 80

⑯

⑰

Unionspriorität:

⑱ ⑲ ⑲

⑳

Bezeichnung:

Parenterale arzneimittelhaltige partiell resorbierbare
Mehrkomponentenmasse auf Basis von polymeren Stoffen

㉑

Anmelder:

Gänsheimer, Josef, Dipl.-Chem. Dr., 8000 München

㉒

Erfinder:

gleich Anmelder

㉓

Für die Beurteilung der Patentfähigkeit in Betracht gezogene Druckschriften:

DE-AS 26 20 891

DE-AS 26 20 890

US 34 63 158

DE 29 17 037 B 1

Patentansprüche:

1. Parenterale arzneimittelhaltige partiell resorbierbare Mehrkomponentenmasse auf Basis von physiologisch verträglichen Stoffen, dadurch gekennzeichnet, daß sie mindestens eine nicht resorbierbare polymere Primärkomponente und mindestens ein Polylactid einer Hydroxycarbonsäure oder ein Polylactid eines Copolymeren von Hydroxycarbonsäuren als resorbierbare Sekundärkomponente und Hydroxylapatit enthält.

2. Masse nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Primärkomponente ein Polyacrylat oder Polymethacrylat ist.

3. Masse nach Anspruch 1 und 2, dadurch gekennzeichnet, daß die Sekundärkomponente ein Polylactid von Milchsäure oder Glykolsäure ist.

4. Masse nach den Ansprüchen 1—3, dadurch gekennzeichnet, daß sie neben Wirkstoffen Röntgenkontrastmittel sowie physiologisch verträgliche Faserstoffe einzeln oder in Mischung als weitere Zusatzstoffe enthält.

5. Masse nach den Ansprüchen 1—4, dadurch gekennzeichnet, daß sie als Pulver oder Formkörper vorliegt.

6. Verfahren zur Herstellung der Masse nach den Ansprüchen 1—5, dadurch gekennzeichnet, daß man die Primärkomponente und die Sekundärkomponente mit Hydroxylapatit sowie ggf. in Gegenwart von Zusatzstoffen verarbeitet und in an sich bekannter Weise verformt.

7. Verwendung der Masse nach den Ansprüchen 1—5 in der Wund- und Knochenchirurgie.

Die vorliegende Erfindung bezieht sich auf teilweise resorbierbare Mehrkomponentenmassen für Implantationszwecke und zwar auf eine Kombination aus mindestens einer nicht resorbierbaren Primärkomponente und mindestens einer resorbierbaren Sekundärkomponente, die für Prothesen auf dem Gebiet der Orthopädie und in der Dentalmedizin geeignet sind, ein Verfahren zu deren Herstellung und deren Verwendung in der Chirurgie.

Aus einer Reihe von Veröffentlichungen sind bereits zahlreiche Kunststoffmaterialien als implantierbare Materialien für die Haut- und Knochenchirurgie bekannt geworden. Diese bekannten Materialien sind jedoch nicht zufriedenstellend, da sie eine schlechte Verträglichkeit und unzureichende mechanische Festigkeit im Verbund mit dem Knochen bei Mensch und Tier besitzen.

Es ist bereits bekannt, Polyacrylate und bzw. oder Polymethacrylate in Form von arzneistoffhaltigen Plomben oder Kügelchen mit einem Durchmesser von 1—20 mm in Wund- und Knochenhöhlen, insbesondere zur Ausfüllung postoperativer osteomyelitischer Höhlen einzusetzen, wobei der Wirkstoff, insbesondere hochwirksame Antibiotika, in protrahierter Form freigegeben wird. Die Verwendung derartiger Plomben aus Kunststoffen ist jedoch für den Patienten mit nicht geringen postoperativen Schmerzen und Belastungen verbunden, da Kunststoffe und andere autogene Späne aufgrund ihrer geringen Affinität zum Knochen vom Bindegewebe lediglich eingekapselt werden, welches

die Bildung einer knöchernen Verbundzone zwischen Implantat und Knochen bzw. Hautgewebe verhindert. Außerdem müssen die Plomben wegen auftretender Fremdkörperreaktionen zu einem späteren Zeitpunkt wieder entfernt werden.

Die aus der DE-OS 12 93 396 bekannten Polyhydroxyessigsäureester zur Herstellung antibiotikahaltiger chirurgischer resorbierbarer Nahtmaterialien, Folien und Röhren würden zwar als Prothesenmaterial die Forderungen nach einem geeigneten Verbund zwischen Prothese und Knochensubstanz unter gleichzeitiger Resorbierbarkeit erfüllen. Diese sind jedoch aufgrund ihrer unzureichenden mechanischen Festigkeit und Belastbarkeit nur in beschränktem Maße einsetzbar.

Dieselben Beobachtungen machte der Erfinder bei Polyestern auf Isocyanatbasis, z. B. bei Additionsprodukten aus Di- oder Polyisocyanaten und Polyalkoholen, d. h. vernetzten Polyurethanen, welche zwar harte und dichte schaumstoffartige Massen von guter Stützfähigkeit ergeben und sich infolge ihres thermoplastischen Verhaltens während Operationen gut handhaben lassen und eingebracht in Knochenhöhlen als Stütze und Träger von Knochentransplantaten verwendet werden können. Für einen permanenten Ersatz genügen diese ebenfalls nicht den Anforderungen einer hinreichenden Stabilität und Verfestigung des Knochens.

In der US-PS 3 463 158 sind ferner prothetische Körper genannt, welche aus einem resorbierbaren und einem nicht resorbierbaren Polymeren aufgebaut sind, wie einem Polylactid und an sich bekannten Polyamiden, Polyalkylenen, Polyester und welche besonders als chirurgischer Mehrfachfaden Anwendung gefunden haben. In dieser Patentschrift werden jedoch keinerlei Stoffe aufgezeigt, welche als Zusätze verwendet werden können.

Ähnliche Knochenverbundstoffe, welche auf Basis eines gesinterten Calciumphosphats und eines bioresistenten Polymeren zusammengesetzt sind, können der DE-AS 26 20 890 entnommen werden. Bei dem bioresistenten Polymeren soll es sich nach den Angaben in Spalte 6 Abs. 2 dieser Druckschrift um einen Kunststoff handeln, welcher nach der Implantation der Masse durch Vernetzung aushärtet. Diese Massen stellen weiche plastische Massen dar mit einem speziellen Verhältnis von gesintertem Calciumphosphat zu Polymerstoff von 5 : 1 bis 1 : 1. Derartige plastische Massen sind jedoch nicht Gegenstand der Erfindung und legen den Erfindungsgegenstand allein aufgrund der unterschiedlichen Aufgabenstellung und im Hinblick auf den eingeschlagenen Lösungsweg nicht nahe.

Auch die aus der DE-AS 26 20 891 bekannten Verbundkörper offenbaren lediglich Knochenzemente, welche ausschließlich einen resorbierbaren Knochenersatz liefern. Neben Calciumphosphat liegt in diesem Werkstoff zwingend ein biodegradables Polymer vor, wie α -Cyanoacrylsäurebutylester oder Polylactid (vgl. die Beispiele).

Demnach hat sich gezeigt, daß sich der Wunschtraum nach Einwachsen des Knochengewebes in verschiedene Materialien bisher nicht bewahrheitet hat. Zwar hat es nicht an weiteren Versuchen gefehlt, Angleichungen der mechanischen Eigenschaften des Implantats an die des Knochens durch Variation der Zusammensetzung im Implantat vorzunehmen, wodurch beispielsweise die an sich bekannten Lockerungserscheinungen zwischen Knochen und Implantat zumindest verringert wurden.

Dies wurde vor allem mit isoelastischen Prothesen erreicht. Die Implantate und Knochenverbundstoffe waren jedoch neben ihrem Mangel an hinreichend r mechanischer Festigkeit und unzureichenden biogischen Verträglichkeit auf die Dauer mit weiteren Nachteilen behaftet.

Bekanntlich nimmt die Zugfestigkeit von Implantaten auf Kunststoffbasis mit steigendem Gehalt an Fremdkörpern ab, da im Implantatkörper zunehmender Platz von Fremdschubstanz eingenommen wird und damit zwangsläufig die Festigkeit durch den verminderten Anteil an Polymerkörper bestimmt wird. Neben der verminderten Zugfestigkeit derartiger mit Fremdschubstanz ausgestatteten Zementkörper findet sich bei diesen vielfach auch eine erhöhte Wasseraufnahmefähigkeit des Polymeren und damit eine Verschlechterung der biologischen Verträglichkeit des Implantats, weil das Wasseraufnahmevermögen die Haltbarkeit und die Abbaumöglichkeit des Implantats im Körper beeinflussen.

Der vorliegenden Erfindung liegt daher die Aufgabe zugrunde, die bisher aufgezeigten Nachteile in der Wiederherstellungschirurgie zu beseitigen und eine alloplastische, partiell resorbierbare Mehrkomponentenmasse zu schaffen, die nicht nur alle Voraussetzungen für einen hochbelastbaren Verbundstoff zwischen Implantat und auszufüllender Knochen- und Wundhöhle erfüllt, sondern auch während der Operation jede Möglichkeit der Handhabung bezüglich Wahl von Einsatzstücken usw. gestattet.

Erfindungsgemäß wird die Aufgabe durch die Ansprüche gelöst.

Die anspruchsgemäße Lösung des Problems war insofern überraschend, als in Anbetracht des Standes der Technik davon auszugehen war, daß ein weiterer Zusatz an Fremdkörpern in einer Mehrkomponentenmasse für chirurgische Zwecke aufgrund des damit verbundenen geringeren Anteils an nicht resorbierbarer Primärkomponente zu einer Verschlechterung der mechanischen und biologischen Eigenschaften des Implantats führt. Daß dies nicht der Fall ist, sondern — wie aus Versuchen hervorgeht — vielmehr Implantate mit außerordentlich günstigen Eigenschaften erhalten werden, konnte nicht vorausgesehen werden.

Gegenüber den Implantaten auf reiner Acrylatbasis haben die erfindungsgemäßen Körper den Vorteil, als permanenter Knochenersatz voll in das biologische System integriert zu werden, ohne daß eine spätere erneute Operation zur Entfernung des Implantats erforderlich ist. Durch den Einsatz einer weiteren dem Knochen ähnlichen Substanz, dem Hydroxylapatit, gelingt es, Verbundkörper mit hoher Festigkeit in äußerst kurzer Zeit zu schaffen.

Mit den erfindungsgemäßen Mehrkomponentenmassen lassen sich nicht nur überraschende Wirkungen erzielen, sondern ihr Einsatz ermöglicht auch Anwendungszwecke, die bisher ausschließlich Acrylaten vorbehalten waren. Insofern ist die Erfindung von besonderer Bedeutung für die Knochenchirurgie, insbesondere zur Ausfüllung posttraumatischer, osteomyelitischer Höhlen. Die erfindungsgemäßen Mehrkomponentenmassen können für die wiederherstellende Chirurgie auch zusammen mit resorbierbaren Schwämmen, Folien oder Gazen verwendet werden, oder sie können mit anderen Strukturen verwendet werden oder als prothetisches Hilfsmittel im Inneren des menschlichen Körpers, besonders dort, wo es nötig ist, daß die Struktur sowohl eine kurzzeitige, aber auch permanente

Festigkeit besitzt.

Zu den zweckmäßigen Implantaten zählen sämtliche Anwendungsgebiete zum Verbinden und Stützen verletzter Organe oder zum Schutz verletzter Organe oder zum Schutz verletzter Oberflächen, wie größere Abschürfungen oder Bereiche, wo die Haut und das darunterliegende Gewebe zerstört sind oder chirurgisch entfernt wurden. Insbesondere haben sich die erfindungsgemäßen Formkörper ausgezeichnet bewährt bei Fällen, wo es um einen raschen Einbau der resorbierbaren Bestandteile geht, d. h. um eine möglichst schnelle Festigkeit der osteomyelitischen Körperhöhle, bis das zwischenzeitlich sprossende Bindegewebe und Knorpelgewebe zusammen mit der Primärkomponente, d. h. z. B. der Polyacrylatkomponente, die Funktion der implantierten Masse übernimmt. Die erfindungsgemäßen Formkörper werden im aseptischen Milieu eingebracht.

Zum Zweck der Hauttransplantation kann die obere Schicht der implantierten Masse entfernt werden, zumal die darunterliegenden Schichten bereits mit dem Bindegewebe weitgehend verbunden sind.

Die Erfahrung hat gezeigt, daß in den mit der erfindungsgemäßen Masse behandelten Wundhöhlen ein Granulationsgewebe entsteht, dessen Wachstumsrate direkt proportional zur verwendeten Menge an alloplastischem Material in der Sekundärkomponente steht und dessen endgültige Festigkeit durch die Primärkomponente bedingt wird. Auf diese Weise wird eine Sanierung des Defekts erzielt, ohne die Stabilität und Elastizität des Knochens nachteilig zu beeinflussen. Während bei der bisherigen Behandlung chirurgischer Defekte mit arzneistoffhaltigen Acrylatkörpern nur ein langsames Sprossen des Bindegewebes zwischen den Acrylatkörpern bzw. Kugeln beobachtet wurde, vermag die erfindungsgemäße Mehrkomponentenmasse aufgrund ihres spezifischen Gehalts an resorbierbaren Bestandteilen dem Knochen nicht nur eine schnelle Festigkeit zu erteilen, sondern dieser folgt eine permanente Festigkeit in dem Maße, wie die resorbierbaren Bestandteile abgebaut und resorbiert und in das Bindegewebe sowie die Zwischenräume der teilchenförmigen Primärkomponenten eingebaut werden.

Unter dem Ausdruck Primärkomponente ist ein Stoff aus der Gruppe Polyäthylen, Polypropylen, Polyisobutylen oder deren Halogenderivate, Polyacrylat, Polymethacrylat, Polyalkylmethacrylat, Polyurethane, Polyacetale, Silikonharze, Silikonkautschuk sowie deren Polymerisate zu verstehen.

Als Sekundärkomponenten im Sinne der Erfindung eignen sich die durch intermolekulare Wasserabspaltung von Hydroxysäuren, insbesondere von Hydroxyessigsäure (Glykolsäure) und α -Hydroxy-Propionsäure (Milchsäure) gewonnenen Lactide und Glykolide bzw. deren Polymere, also Poly-Lactide und Poly-Glykolide.

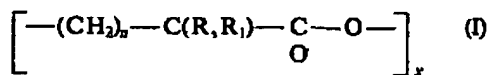
Obwohl auch gewisse höhere Hydroxycarbonsäuren der intermolekularen Wasserabspaltung zugänglich sind, und daher ebenfalls Lactid-Einheiten bilden können, haben sich die eigentlichen Lactide und das Glykolid als besonders brauchbare Materialien für die Sekundärkomponente der neuen Mehrkomponentenmasse erwiesen.

Dies beruht nicht zuletzt auf ihrer einfachen Gewinnung durch Dehydratation von kurzkettigen Hydroxycarbonsäuren und der ebenfalls nicht komplizierten (anschließenden) Polymerisation unter Bildung geeigneter Polymere und Copolymere.

Besonders letztere lassen sich aus Lactid und Glyko-

lid, aber auch mit allen andern als Copolymere, aus Hydroxycarbonsäuren herleitbaren Einheiten gewinnen, wobei die relativ niedrigen Schmelzpunkte sowohl der Monomeren als auch der Copolymeren den Polymerisationsprozeß erleichtern, obwohl die gebildeten Copolymeren noch bis 140°C stabile, feste und chemisch nur langsam abbaubare Massen bilden.

Die im Sinne der Erfindung verwendbaren Lactide, Glykolide und die entsprechenden Copolymeren folgen in ihrem Aufbau der Formel (I) mit wiederkehrenden Einheiten variabler Substitution:



In dieser Grundformel bedeutet n die Zahlen 0, 1 oder 2; $\text{R} = \text{H}$ oder ein niedriger Alkylrest; $\text{R}_1 = \text{H}$ oder 1–22 C Alkyl, wenn $n=0$ bzw. H oder ein niedriger Alkylrest, wenn $n=1$ oder 2. Im letzteren Falle hat R_1 die gleiche Bedeutung wie R .

Im speziellen und bevorzugten Falle bildet die wiederkehrende Einheit nach Formel (I) das Gerüst der Milchsäure, nämlich dann, wenn $n=0$, $\text{R} = \text{CH}_3$ und $\text{R}_1 = \text{H}$ sind. Stehen dagegen R und R_1 bei $n=0$ — beide für ein H-Atom, so handelt es sich bei der wiederkehrenden Gruppe nach Formel (I) um eine von Glykolsäure abgeleitete Einheit.

Es ist hieraus ersichtlich, daß die Variierbarkeit der Substituenten in Formel (I) zu einer Vielzahl von möglichen Monomeren — und natürlich auch Copolymeren — führen kann, so daß gemischte Copolymere aus Milchsäure und Glykolsäure, also Lactid-Glykolid-Copolymere als vorwiegende Vertreter der Sekundärkomponente der neuen Mehrkomponentenmasse auftreten.

Bekanntlich bildet die α -Hydroxy-Propionsäure zwei optisch aktive Formen, nämlich die D(-)-Milchsäure und die L(+)-Milchsäure, die bei der intermolekularen Entwässerung in das D-Lactid und das L-Lactid bzw. die DL-Lactid-Form übergehen und auch entsprechende D-, L- und DL-Poly-Lactide bilden.

Es ist verständlich, daß die verschiedenen Isomeren der Milchsäure bzw. die hiervon abgeleiteten Lactide befähigt sind, auch untereinander durch Copolymerisation Polymerformen aufzubauen, die beispielsweise als Copolymer von D/L-Lactid oder D/LD-Lactid auftreten.

Diese können natürlich selbst wiederum Copolymere mit Glykolid oder weiteren geeigneten Comonomeren von insbesondere andern Hydroxy-Carbonsäuren eingehen, oder es treten in Formel (I) vielfache Übergänge und Möglichkeiten von Substitution auf, die alle als Monomere sowohl mit sich selbst, mit entsprechenden D-, L- oder DL-Formen oder mit Glykolid zu einer Vielzahl möglicher copolymerer Substanzen führen.

Durch die Festlegung von R_1 z. B. als mögliche Substitution von H bis zu einem Alkylrest mit 22 C-Atomen umfaßt die Gruppe geeigneter, mit Lactid oder Glykolid Copolymere bildende Derivate gemäß Formel (I) Verbindungen wie Tri- und Tetraalkylglykolide, α - und β -Butyrolacton, Hydroxyvaleriansäure, Hydroxy-Isosäure, α -Hydroxyoctansäure bis hin zu α -Hydroxystearinsäure.

Insbesond re β -Butyrolacton stellt ein hervorragend geeignetes Monomeres und Copolymeres im Sinne der Poly-Lactid-Bildung dar.

Es sei an dieser Stelle darauf verwiesen, daß alle

Abbauprodukte der möglichen Poly-Lactide, also die Glykol- oder Milchsäure oder die übrigen möglichen Hydroxy-Carbonsäuren keinerlei toxische oder sonstige Eigenschaften aufweisen, die als körperschädigend ausgewiesen wären.

Hierin liegt ein weiterer Vorteil der Auswahl bestimmter Lactid- und/oder Glykolid-Polymere als Sekundärkomponenten im Sinne der Erfindung.

Die Gewinnung der Polymeren und Copolymeren erfolgt in bekannter Weise durch Erhitzen des (monomeren) Lactids oder Glykolids (oder deren Mischkomponenten) in Gegenwart eines Polymerisationsbeschleunigers — vorwiegend in inerter Atmosphäre — auf Temperaturen wenig oberhalb des Schmelzpunkts.

Diese Verfahren entsprechen den üblichen Polymerisierungstechniken und bedürfen hier keiner weiteren Erläuterung.

Ein gutes Ausgangsmaterial ist das aus zwei Milchsäuremolekülen durch intermolekularen Wasserentzug gebildete 3,6-Dimethyl-1,4-dioxan-dion-(2,5), das als cyclische Verbindung zur Einführung von wiederkehrenden Sechseringen geeignet ist.

Die meisten copolymeren (und homopolymeren) Lactide zeigen einen Schmelzpunkt zwischen ca. 135 und 185°C. Sie sind in vielen organischen Lösungsmitteln gut löslich (z. B. in Benzol oder Toluol, aber auch in Chloroform usw.) und lassen sich aus diesen auf einfachste Weise durch nichtlösende Fällungsmittel (z. B. niedrige Alkohole) in reiner Form abscheiden.

Die Anwendung als Sekundärkomponente im Sinne der Erfindung kann danach sowohl als Pulver, aber auch aus der Lösung heraus oder als Suspension erfolgen, wobei alle Gradabstufungen an Konzentration und Partikelgröße möglich sind.

Die Formgebung der erfindungsgemäßen Mehrkomponentenmasse kann beliebig sein, je nach Anwendungszweck kann eine pulverförmige Masse ebenso Anwendung finden wie Granulate von 1 bis mehreren mm Durchmesser bzw. größere Formkörper, wie Folien, Stränge, Röhren usw. Die Verformung der Mehrkomponentenmasse zu den gebrauchsfertigen Körpern erfolgt zweckmäßigerweise durch bekannte Techniken in der Kunststoff verarbeitenden Industrie durch Druck und/oder Wärme und ggf. Extrudieren bzw. Spritzgießen der warmen Masse. Neben einer einfachen Mischung der Komponenten unter entsprechender Verformung, kann die Primärkomponente beispielsweise auch als Kernmaterial dienen, während die Sekundärkomponente das Hüllenmaterial liefert. Aber auch jede andere Herstellungsweise der Formkörper ist möglich, sofern die erfindungsgemäßen Parameter eingehalten werden. Die Verarbeitungstemperaturen richten sich nach den eingesetzten Kunststoffen und bewegen sich zwischen 20° und 180°C. Dabei ist die Stabilität des jeweiligen Wirkstoffs zu beachten.

Unter dem Begriff »Wirkstoffe«, die in die erfindungsgemäße Masse eingearbeitet werden können und aus dieser protrahiert freigegeben werden, sind sämtliche Stoffe zu verstehen, die auf parenteralem Wege ihre Wirkung entfalten.

Als besonders geeignet haben sich für diesen Zweck als Wirkstoffe Antibiotika und Amino-glykosid-Antibiotika aufgrund ihres breiten Wirkungsspektrums erwiesen. Aber auch andere Stoffe, wie in erster Linie antibakterielle Wirkstoffe und Antiseptika sind geeignet. Im allgemeinen werden sie in Mengen von 0,5 bis 30%, insbesondere 5–10%, bezogen auf die gebrauchsfertige Mehrkomponentenmasse einges tzt.

Die Menge an Hydroxylapatit ist dem jeweiligen Anwendungszweck anzupassen, sie beträgt zweckmäßigerweise 5–30 Gew.-%, insbesondere 10–15 Gew.-%, bezogen auf die fertige Masse.

Als physiologisch verträgliche Faserstoffe sind praktisch alle Materialien geeignet, die in der modernen Chirurgie und Medizin Anwendung finden. Insbesondere aber gehören hierzu die in den letzten Jahren entwickelten Hochfest-Fasern aus elementarem Kohlenstoff, insbesondere Acrylnitril- und Zellulose-Kohlenstoff, weiter Fasern oder Fäden aus Polymeren wie Nylon 66, Perlon, Dracon, Polyester, PeCe bzw. in geeigneter Weise modifizierte anorganische Fasern wie Glas-, Boroxid-, Erdalkalioxid-, Siliciumdioxid- bzw. Mischfasern dieser Rohstoffe usw.

Die oberste Grenze des Mengenverhältnisses der Komponenten zueinander beträgt etwa 1 Teil nicht resorbierbarem : 1 Teil resorbierbarem Bestandteil.

Selbstverständlich ist dieses Mengenverhältnis eine Funktion des Einsatzbereichs der erfindungsgemäßen Masse, wobei z. B. bei Verwendung der neuen Mehrkomponentenmasse als Wirkstoffdepot das Verhältnis 1 : 1 eher angestrebt wird (hoher Anteil an resorbierbarem Bestandteil) als wenn die neue Mehrkomponentenmasse als permanentes Implantat zum Einsatz kommt (hoher Anteil an Primärkomponente). Insbesondere im letzteren Fall wird der Anteil der nicht resorbierbaren Primärkomponente erheblich höher liegen als der Anteil der resorbierbaren Sekundärkomponente und kann in gewissen Fällen zu einem Verhältnis von 1 : 0,01 führen.

So hat es sich gezeigt, daß bei Implantaten das Mengenverhältnis erheblich zugunsten der Primärkomponente ausgerichtet ist, da dieser im speziellen Fall als verbleibendem Massenanteil die größere Bedeutung zukommt.

Umgekehrt wird der Anteil an resorbierbaren Bestandteilen anteilmäßig dann an das oben angegebene Verhältnis von 1 : 1 herankommen, wenn die neue Masse insbesondere temporär als Wirkstofflieferant eingesetzt wird, so daß dieser in der gewünschten Zeit und in geregelter Abgabe verfügbar ist.

Wird jedoch die neue Masse sowohl als temporäres Implantat als auch als dauernder Wirkstofflieferant eingesetzt, so ist es selbstverständlich, daß sich dann das Mengenverhältnis nach Aufgabe und Wertung regelt.

In der Praxis haben sich besonders Verhältnisse bewährt, die im Bereich von 1 Teil Primärkomponente zu 0,6 Teilen Sekundärkomponente, insbesondere 1 Teil Primärkomponente : 0,4 Teilen Sekundärkomponente liegen.

Die folgenden Beispiele dienen der Erläuterung der Erfindung:

Beispiel 1

Eine homogene Mischung aus 1140 g feinkörnigem Perlpolymerisat aus einem Copolymerisat von Methacrylsäuremethylester und Methacrylat (Partikelgröße < 20 µ), 12 g Dibenzoylperoxid und 15 g Polymicin-Salz wird mit 530 ml monomerem Methacrylsäuremethylester unter Zusatz von 0,68% Dimethyl-p-toluidin und ca. 0,005% Hydrochinon zu einer Paste homogen verknetet.

Dann werden 125 g eines feinstpulverisierten Copolymeren aus 85 Mol-% L-Lactid und 15 Mol-% Glykolid (< 50 µ) sowie 100 g reinster Hydroxylapatit (< 50 µ) zugesetzt, nochmals verknetet und das Ganze in einer Schlagsintervorrichtung während 30 Sek. auf

150°C erhitzt und verpreßt.

Nach dem Erkalten werden feste, glatte Formkörper erhalten, die in bekannter Weise pulverisiert oder grob zerkleinert werden können. Sie sind natürlich in der Schlagsintervorrichtung auch auf endgültige Formgebung, wie Tabletten, Kugeln usw. einstellbar.

Das Gewichtsverhältnis Primärkomponente zur Sekundärkomponente beträgt ca. 13,4 : 1. Der Gehalt an Antibiotika liegt bei 0,83 Gew.-%, derjenige an Lactid-Glykolid-Copolymerem bei ca. 9,0% und an Hydroxylapatit bei ca. 5,2%.

Nach diesem Beispiel können homogene Mischungen aus Primär- und Sekundärkomponenten hergestellt werden, wobei die Korngröße der Perlpolymerisatpartikel Struktur und Oberflächenbeschaffenheit mitbestimmt.

Beispiel 2

In einem rotierenden Mischer ohne Einbauten, aus Edelstahl gefertigt und über einen Mantel beheizbar, werden 1000 g Methacrylsäuremethylester-Methacrylat in Kugelform von ca. 8 mm Durchmesser bei gleichzeitiger Erwärmung auf ca. 70–100°C in Bewegung gesetzt.

Dann werden 210 g gemahlener Hydroxylapatit einer Korngröße zwischen > 50 µ und < 1,0 mm gleichmäßig aufgetragen und das Gemenge während 5 Minuten gut vermischt.

Unter einem Druck von ca. 500 bar werden anschließend 200 g bei 170–174°C erschmolzenes Polylactid-L (Schmelzpunkt 170°C), das noch 0,9 g Gentamycinsulfat enthält, während 10 Sek. auf die rotierende Masse aufgesprüht.

Nach dem langsamen Erkalten der Masse bei weiterer Bewegung werden nicht verklebende, feste Kugelaggregate erhalten, die einen Kern aus Methacrylsäureester-Methacrylat als Primärkomponente und eine Beschichtung aus Poly-L-Lactid und Hydroxylapatit (mit eingeschlossenem Antibiotika) als Sekundärkomponente aufweisen.

Die Oberfläche der Kugelaggregate ist rauh bis porös.

Der Gehalt an Antibiotika liegt bei ca. 0,07 Gew.-%, derjenige an Poly-L-Lactid bei ca. 14,4 Gew.-% und derjenige an Hydroxylapatit bei 15 Gew.-%.

Es hat sich als zweckmäßig erwiesen, die Erhaltung der Mehrkomponentenmasse nach dem Aufsprühen des geschmolzenen Lactids unter sterilen Bedingungen durchzuführen, so daß – wenn verpackt – eine bereits anwendungsfähige kugelförmige Mehrkomponentenmasse vorliegt.

Beispiel 3

a) Es wird eine Lösung aus 2,5 Teilen eines Polylactids in 120 Teilen Chloroform hergestellt, filtriert und in eine Spritzpistole bekannter Bauart eingefüllt.

b) Gleichzeitig werden kugelförmige Aggregate aus Polymethacrylat (PMMA) mit einem Anteil von 85% Methylmethacrylat und 15% gemischtem Acrylsäureester (Vicat-Erweichungstemperatur 110°C; Viskositätszahl 83 nach DIN 7745) in einer Menge von 50 g (bei 3 mm Kugeldurchmesser) sowie 4,5 g Chloroform leicht benetztem Hydroxylapatit (Korngröße ca. 0,01 bis 0,1 mm) in einen Trommelmischer mit Einbauten eingefüllt und im Verlauf von ca. 5 Minuten bei guter Bewegung auf ca. 40°C erwärmt.

Dann wird während einer Minute die Polylactidlösung gleichmäßig auf die erwärmten und bewegten

Kügelchen aus PMMA und Hydroxylapatit aufgesprüht und dann noch so lange weiter bewegt, bis das chl. form vollständig verflüchtigt ist.

Die erhaltene nicht klebende, feste Kugelmass wird in Stickstoffstrom endgültig erkaltet und zeigt in Abhängigkeit von der eingesetzten Menge Lactidlösung eine stabile Lactidbeschichtung mit eingeschlossenen Hydroxylapatit-Partikeln bis zu 0,1 mm Stärke, die auf dem Kern aus PMMA fest haftet.

Die beschichteten Kügelchen werden als solche eingesetzt; eine Vermahlung zu Pulver empfiehlt sich wegen der relativ dünnen Lactidschicht und des hohen Anteils an Hydroxylapatit in dieser Schicht nicht.

Beispiel 4

Es wird eine Lösung aus 2,5 Gew.-Teilen Polylactid (76 Mol-% L-Lactid und 24 Mol-% Glykolid) in 90 Gew.-Teilen Chloroform hergestellt. Bezogen auf die Lactidmenge werden 1% Gentamycinsulfat in die Lösung eingetragen bzw. suspendiert.

Die Mischung bzw. Lösung wird anschließend mit 20 Gew.-Teilen eines Perlpolymersats aus PMMA, das in feinsten Zerteilung einer Korngröße von $< 10 \mu$ vorliegt, sowie ca. 1,25 Gew.-Teilen Hydroxylapatit der gleichen Korngröße versetzt und kurz homogenisiert.

Bei Temperaturen, die den Erweichungspunkt sowohl des Polyglykolids als auch der PMMA-Masse nicht überschreiten, wird die Lösung mit Stickstoff als Zerstäubungsmedium getrocknet, wobei übliche Methoden der technischen Zerstäubungstrocknung, insbesondere das System mit rotierender Scheibe, verwendet werden.

Die vom Stickstoff mitgerissenen und im Stickstoffstrom erkalteten feinen Partikel ergeben nach der Abscheidung in einem Zyklon ein äußerst homogenes, feinkörniges Gemisch aus ca. 85,0 Gew.-% PMMA, ca. 10,64 Gew.-% Polylactid, ca. 5,25 Gew.-% Hydroxylapatit sowie ca. 0,11 Gew.-% Antibiotika.

Das Produkt kann als solches nach erfolgter Sterilisation direkt verwendet werden, oder es wird in bekannter Weise zu Formkörpern kompaktiert.

Beispiel 5

150 g Poly-L-Lactid (Schmelzpunkt 171°C) werden in einem Gefäß aus nicht rostendem Stahl erschmolzen. Anschließend werden der Schmelze noch 0,9 g Gentamycinsulfat sowie 120 g Hydroxylapatit ($< 20 \mu$) zugesetzt und das Ganze kurz verknetet.

Nach Zusatz von 2000 g eines sterilen Perlpolymersats aus einem Copolymerisat von Methacrylsäuremethylester und Methacrylat (als Primärkomponente), 25 g Dibenzoylperoxid sowie geringe Mengen Zinkoxid wird erneut bei $170-180^\circ\text{C}$ verknetet und sofort in einem kleinen Versuchs-Schneckenextruder mit geradem Spritzkopf zu Stäbchen von 6 mm Durchmesser extrudiert.

Diese zeigen nach dem Erkalten eine rauhe Struktur. Sie können nach erfolgter Sterilisation als solche verwendet werden, oder es erfolgt eine Zerkleinerung in bekannter Weise, wobei alle Größenordnungen von körnig bis feinpulvrig hergestellt werden können.

Der Gehalt an Primärkomponente in der homogenen Masse liegt bei 88,06%, derjenige der Sekundärkomponente bei 6,52% und der Anteil an Hydroxylapatit bei 5,42%.

Beispiel 6

100 Gew.-Teile pulverisierter und im Vakuum bei $120^\circ\text{C}/20 \text{ mm}$ getrockneter Hydroxylapatit (p. A.) einer

Korngröße von ca. 50–70 werden in einem Taumolmischer mit der zehnfachen Menge eines Perlpolymersats aus Polyoxymethylen (modifiziertes PPO, z. B. Noryl 731) gleicher Korngröße wie Apatit gut vermengt und mit der doppelten Gesamtmenge Petroläther in eine dickflüssige Suspension übergeführt.

Diese Suspension wird anschließend in einer Schichtdicke von 0,2–0,5 mm auf einem Laborwalzenstuhl im Stickstoffstrom zur Trockne eingedampft und die gebildeten Schuppen auf eine Korngröße von ca. 150 bis 200 zerkleinert. Das Pulver hat eine blaß-graue Farbe von schwach fettiger, jedoch nicht klebender Konsistenz. Es ist beliebig lange haltbar und besteht aus einem homogenen Gemisch aus Hydroxylapatit und PPC, dessen Einzelbestandteile mit dem bloßen Auge kaum zu erkennen sind.

Beispiel 7

100 Gew.-Teile des nach Beispiel 6 gewonnenen homogenen Gemischs aus Hydroxylapatit und PPO werden in einem Autoklaven mit 15 Gew.-Teilen Glykolidpulver, das noch 0,2% Zinkchlorid enthält und dem noch 0,25 Gew.-%, bezogen auf Glykolid, Gentamycinsulfat beigegeben wurden, zunächst bei Zimmertemperatur gut vermischt, nach dem Verschließen des Autoklaven die Luft durch Stickstoff verdrängt und der Inhalt während ca. 5 Std. auf $175-180^\circ\text{C}$ bei ca. 40 at (Stickstoff) erhitzt.

Dann wird im Stickstoffstrom erkaltet, die Masse zerkleinert und abgefüllt. Sie kann sowohl als Pulver oder — nach bekannten Verfahren herstellbar — als Granulat oder Formkörper beliebigen Habitus zum Einsatz kommen.

Beispiel 8

500 Gew.-Teile des nach Beispiel 6 erhaltenen Pulvers werden mit 60 Gew.-Teilen Poly-L-Lactid-Pulver (Schmelzpunkt ca. $170-171^\circ\text{C}$) gut vermischt und bei einer Verarbeitungstemperatur von $195-205^\circ\text{C}$ (Werkzeugtemperatur ca. 90°C) durch Spritzguß auf Vollzylinder von 5 mm Durchmesser verarbeitet. Die Zylinder können nach dem Erkalten in beliebige Längen oder Plättchen zerschnitten werden, oder sie werden durch Vermahlen als Pulver bzw. nach erneuter Formgebung durch Granulation, Pressen usw. in größere Masseteilchen übergeführt.

Beispiel 9

200 Gew.-Teile des nach Beispiel 6 hergestellten und auf eine Korngröße von $< 20 \mu$ zerkleinerten homogenen Gemischs aus Hydroxylapatit und PPO mit einem Gesamtanteil von ca. 10,0 Gew.-% Hydroxylapatit werden mit 44 Gew.-Teilen Glykolidpulver vermischt und erneut feinst vermahlen ($< 20 \mu$). Gegen Ende des Mahl- und Mischvorgangs, der zweckmäßigerweise in einer mit Stickstoff gefüllten Rohr- oder Kugelmühle erfolgt, wird im Verhältnis 1:20 mit Petroläther verdünnt, erneut — jedoch ohne weiteren Mahlprozeß — gemischt bzw. gut durchgerührt und das Ganze in einer Spritzpistole aufgenommen.

Gleichzeitig werden in einem offenen Schaukeltrog ohne rührende bzw. sich bewegende Einbauten etwa 7 Gew.-Teile, bezogen auf das eingesetzte Gemisch aus Hydroxylapatit, PPO und Lactid, eines aus Polyacrylnitril gewonnenen, bei 300°C vernetzten Kohlenstoff-Fasermaterials (Zugfestigkeit ca. $2,7 \text{ kN/mm}^2$, E-Modul 350 kN/mm^2 , Faserlänge ca. $2-10 \text{ mm}$ Ø ca. $< 0,05 \text{ mm}$) vorgelegt und bei ständig schaukelnder Be-

wegung dieses Fasermaterials die Suspension langsam aufgesprüht. Gleichzeitig wird der Petroläther durch schwaches Erwärmen des Mischtrogs (Dampfmantel) und Absaugung (über eine Absorberanlage) bis auf ca. 5—10% Restfeuchte ausgetrieben.

Die zähe etwas klebende Masse wird nun in einem Horizontalmischer mit Mehrfach-Mischeinbauten (Kneter oder dgl.) bei ca. 30°C zur völligen Trockne

eingedampft.

Die krümelige, schwach braun gefärbte Masse wird anschließend und nach Zusatz von ca. 0,02 Gew.-Teilen Gentamycinsulfat im Rühr-Autoklaven (Stickstoff) ca. 1 Std. auf 160°C erhitzt, erkaltet und in bekannter Weise auf Pulver, Granulat oder sonstiges Formkörpermaterial weiterverarbeitet.